

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

12. 5. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 4月10日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-106186
[ST. 10/C]: [JP2003-106186]

REC'D 03 JUN 2004

WIPO

PCT

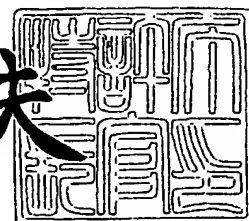
出 願 人
Applicant(s): 帝人株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P36847

【提出日】 平成15年 4月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61L 31/00
A61L 27/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 福平 由佳子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 兼子 博章

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 鷺見 芳彦

【発明者】

【住所又は居所】 北海道札幌市厚別区厚別北1条1丁目9-1

【氏名】 下村 政嗣

【発明者】

【住所又は居所】 北海道札幌市北区北23条西13丁目10-301

【氏名】 田中 賢

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【特許出願人】

【住所又は居所】 北海道札幌市北区北12条西6丁目 北海道大学 電子
科学研究所 ナノテクノロジー研究センター内

【氏名又は名称】 下村 政嗣

【代理人】

【識別番号】 100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 206048

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 癒着防止材、その製造方法およびその利用方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ハニカム構造を有する生分解性フィルムからなる癒着防止材

。

【請求項 2】 ハニカム構造の平均空隙内径が $20\ \mu\text{m}$ 以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の癒着防止材。

【請求項 3】 フィルムの片面にのみハニカム構造を有することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の癒着防止材。

【請求項 4】 生分解性ポリマーの有機溶媒溶液を、相対湿度 $50\sim 95\%$ の大気下で基板上にキャストし、該有機溶媒を徐々に蒸散させると同時に該キャスト液表面で結露させ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることで得られるハニカム構造を有する生分解性ポリマーフィルムを用いたことを特徴とする請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の癒着防止材の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、手術後の癒着を防止するための癒着防止材に関する。さらに詳細にはハニカム構造を有する生分解性フィルムからなる癒着防止材に関する。本発明の癒着防止材は取扱性に優れ、所望の期間にわたり安定して良好な癒着防止効果を発揮する。

【0002】

【従来の技術】

外科手術後に生じる生理作用である組織癒着は組織損傷に伴って生ずる繊維芽細胞によるコラーゲン線維産生から引き起こされる周囲の組織と臓器等との異常な結合と定義されている。このような癒着は術後 90% の確立で起きているとされ、痛み、生体機能障害等を引き起こす場合は、患者にとって精神的、肉体的な苦痛を伴い問題となっている。

【0003】

その問題を解決するため、以前より数多くの研究がなされている。たとえば癒着形成を最小にするために、アルギン酸ナトリウム水溶液やヒアルロン酸ナトリウム水溶液といった水溶性の癒着防止材が使用された。しかし、これらはある程度の効果はあるものの、水溶性のため、癒着防止を必要とする部位以外にも流出し、必要な場所に留まらないだけでなく、正常な部位の癒着を引き起こす恐れさえ有していた。

【0004】

そのため、損傷した組織を他の組織から分離するため、物理的バリアーとしてシリコン、ワセリン、ポリテトラフルオロエチレンといった材料を癒着防止材として検討されている。これらの材料は非生体吸収性材料のため、障壁としての作用は充分持ち備えているが、体内に長期間残留することによる免疫反応のリスクや治癒後にこれらを取り出すための再手術の必要性など問題を抱えていた。

【0005】

この問題を解決するために生体吸収性材料である天然高分子を使用した癒着防止材が開発された。

【0006】

具体的には酸化セルロースを用いた癒着防止材が知られているが、酸化セルロースでできたスポンジやニットを利用した場合、繊維素細胞が空隙を通して移動しやすいため、癒着を引き起こす問題点がある。これを防ぐため、ヒアルロン酸ナトリウムとカルボキシメチルセルロースからなる癒着防止材が開発されて使用されている。しかしながら、これらは吸水性が高いため、手術具や、患部以外の臓器の水分に接着してしまい、取扱性が難しいといった問題がある。

【0007】

癒着防止材は、一組織から他の組織への繊維素細胞の流通が行われない形状が望ましく、かつ生分解性で操作性の高いものが望まれている。

【0008】

特開 2000-197693 号公報（特許文献 1）に乳酸とカプロラクトンとの共重合体からなる多孔性癒着防止材について開示されている。しかしながら、該公報には本発明で開示されているハニカム構造を有するフィルムについては何

ら開示されていない。

【0009】

特開 2001-157574 号公報（特許文献 2）にはハニカム構造を有するフィルムおよびその製造方法について記載されている。しかしながら、該フィルムを癒着防止材に用いることは記載されていない。

【0010】

【特許文献 1】

特開 2000-197693 号公報

【0011】

【特許文献 2】

特開 2001-157574 号公報

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

適度な生分解性を有し、取扱性に優れ、所望の期間にわたり安定して良好な癒着防止効果を発揮する癒着防止材を提供すること。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、ハニカム構造を有する生分解性フィルムが取扱性に優れ、所望の期間にわたり安定して良好な癒着防止効果を発揮する癒着防止材であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0014】

すなわち、本発明は、ハニカム構造体を有する生分解性フィルムからなる癒着防止材に関するものであり、さらにはハニカム構造の平均空隙内径が $20\ \mu\text{m}$ 以下の生分解性フィルムからなる癒着防止材に関するものである。そして該癒着防止材の製造方法として生分解性ポリマーの有機溶媒溶液を、相対湿度 50～95% の大気下で基板上にキャストし、該有機溶媒を徐々に蒸散させると同時に該キャスト液表面で結露させ、該結露により生じた微小水滴を蒸発させることで得られたハニカム構造を有する生分解性ポリマーフィルムを用いた癒着防止材の製造方法に関するものである。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明の好ましい態様では、ハニカム構造体を有する生分解性フィルムを物理的バリアーとして手術の部位とその隣接組織との間に配置して組織の並置を制限し、それにより手術後の癒着の形成を減少させる。

【0016】

本発明における生分解性フィルムを作製するために用いる生分解性ポリマーとしてはポリ乳酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリエチレンアジペート、ポリブチレンアジペートなどの生分解性脂肪族ポリエステル、ポリブチレンカーボネート、ポリエチレンカーボネート等の脂肪族ポリカーボネート等が、有機溶媒への溶解性の観点から好ましい。中でも、ポリ乳酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンが入手の容易さ、価格等の観点から望ましい。

【0017】

ハニカム構造を簡便に再現性よく作製するためには、上記生分解性ポリマーに加えて、両親媒性ポリマーを用いることが好ましい。両親媒性ポリマーとしては癒着防止材として利用することを考慮すると毒性の無いことが好ましく、ポリエチレングリコール/ポリプロピレングリコールブロック共重合体、アクリルアミドポリマーを主鎖骨格とし、疎水性側鎖としてドデシル基と親水性側鎖としてラクトース基或いはカルボキシル基を併せ持つ両親媒性ポリマー、或いはヘパリンやデキストラン硫酸、DNAやRNAの核酸などのアニオン性高分子と長鎖アルキルアンモニウム塩とのイオンコンプレックス、ゼラチン、コラーゲン、アルブミン等の水溶性タンパク質を親水性基とした両親媒性ポリマー等が利用できる。

【0018】

また、生分解性かつ両親媒性のポリマーを用いても構わない。このようなポリマーとしては、例えば、ポリ乳酸-ポリエチレングリコールブロック共重合体、ポリε-カプロラクトン-ポリエチレングリコールブロック共重合体、ポリリンゴ酸-ポリリンゴ酸アルキルエステルブロック共重合体などが挙げられる。

【0019】

本発明のハニカム構造体を作製するに当たってはポリマー溶液上に微小な水滴粒子を形成させることが必須である事から、使用する有機溶剤としては非水溶性である事が必要である。これらの例としてはクロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン系有機溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン、などの非水溶性ケトン類、二硫化炭素などが挙げられる。これらの有機溶媒は単独で使用しても、又、これらの溶媒を組み合わせた混合溶媒として使用してもかまわない。

【0020】

これらに溶解する生分解性ポリマーと両親媒性ポリマー両者併せてのポリマー濃度は0.01から10wt%、より好ましくは0.05から5wt%である。ポリマー濃度が0.01wt%より低いと得られるフィルムの力学強度が不足し望ましくない。又、10wt%以上ではポリマー濃度が高くなりすぎ、十分なハニカム構造が得られない。又、生分解性ポリマーと両親媒性ポリマーの組成比は9:1から50:50(wt/wt)である。両親媒性ポリマー組成が1以下では均一なハニカム構造が得られなく、又、該組成が50以上では得られるハニカム構造体の安定性、特に力学的な安定性にかける為、好ましくない。

【0021】

本発明においては該ポリマー有機溶媒溶液を基板上にキャストしハニカム構造体を調製するわけであるが、該基板としてはガラス、金属、シリコンウェハー、等の無機材料、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエーテルケトン、等の耐有機溶剤性に優れた高分子、水、流動パラフィン、液状ポリエーテル等の液体が使用できる。中でも、基材に水を使用した場合、該ハニカム構造体の特徴である自立性を生かすことで、該構造体を単独で容易に基板から取り出すことが出来、好適である。

【0022】

本発明で、ハニカム構造が形成される機構は次のように考えられる。疎水性有機溶媒が蒸発するとき、潜熱を奪う為に、キャストフィル表面の温度が下がり、微小な水の液滴がポリマー溶液表面に凝集、付着する。ポリマー溶液中の親水性部分の働きによって水と疎水性有機溶媒の間の表面張力が減少し、このため、水

微粒子が凝集して1つの塊になろうとするにさいし、安定化される。溶媒が蒸発していくに伴い、ヘキサゴナルの形をした液滴が最密充填した形で並んでいき、最後に、水が飛び、ポリマーが規則正しくハニカム状に並んだ形として残る。従って、該フィルムを調製する環境としては相対湿度が50から95%の範囲にあることが望ましい。50%以下ではキャストフィルム上への結露が不十分になり、又、95%以上では環境のコントロールが難しく好ましくない。このようにしてできるハニカム構造の空隙内径の大きさは0.1から20 μm であり、この範囲の大きさであれば好適に癒着防止材として用いることができる。

【0023】

このようにして作製したフィルムは、表面がハニカム構造を有し、膜厚が充分厚い場合は、基盤に接していた裏面は孔が貫通していない平らな面となる。また、膜厚が水滴の大きさよりも薄い場合は孔が貫通したフィルムが得られる。癒着防止の観点からすると、臓器間の繊維素の流通を抑えるためには、孔は貫通していないフィルムを用いるのが好ましい。また、ハニカム構造を有する面を患部に当てたほうが好ましく、その理由は、患部に生じる血液や組織液をハニカム構造内に吸収でき、外部への進出を防ぐことが可能だからである。

【0024】

本発明の癒着防止材は、力学的強度を向上させる観点から、2枚以上のハニカム構造体フィルムを積層した形態とすることもできる。積層するハニカム構造体フィルムの枚数としては、フィルムの柔軟性の観点から、2～15枚が好ましく、2～10枚がより好ましい。

【0025】

また、2種以上のハニカム構造体フィルムを積層することもでき、これにより癒着防止材に各フィルムを構成するポリマーが有する力学的強度、組織接着性、生体吸収性などの特性を合わせもたせることができる。

【0026】

ハニカム構造体フィルムを積層してなる癒着防止用材料は、積層するハニカム構造体フィルムを適当な溶媒で湿潤させて重ね合わせるか、各ハニカム構造体フィルムを重ね合わせて適当な溶媒で湿潤させるかした後、乾燥することにより製

造することができる。乾燥フィルムを湿潤させる溶媒としては、ハニカム構造体フィルムが溶解することなく湿潤する溶媒であれば、どのような溶媒でも用いることができる。たとえば、水または塩化ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類の水溶液が好ましい。または、エタノール、メタノール、プロパノール等の有機溶媒を添加することができる。

【0027】

ハニカム構造体フィルムの厚みは特に制限されないが、柔軟性の観点から、500 μm 以下であるのが好ましく、200 μm 以下であるのがより好ましい。また、取扱性の観点から、1 μm 以上であるのが好ましく、3 μm 以上であるのがより好ましい。

【0028】

本発明の癒着防止材料は、特に外科手術時の癒着を防止するのに好適に用いられる。例えば、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、子宮、卵巣等の疾患に対する開腹手術や、アキレス腱や神経などの縫合手術などの際に手術によって傷つけられた生体組織表面が癒着するのを防止するために用いられる。

【0029】

本発明の癒着防止材料の使用方法としては、ハニカム構造体フィルムの開孔部を患部に貼付した後に、血液、組織液などの水分を吸着し、患部に定着させる。開孔部に血液、組織液などの水分を吸着するため、患部への縫合の必要はない。

【0030】

また、患部に水分が少なく定着が不十分な場合は、本発明の癒着防止材を患部に貼付した後、外部から水分を補給し、該材料の定着を促進することもできる。外部から補給する水分としては、患部に無害な水溶液であればどのような溶液でも用いることができるが、生理食塩水またはリンゲル液が適当である。

【0031】

また、本発明のフィルムは水に漬けた際にゲル化や溶解といったことがないため、手術具に接着することがなく、取扱が容易である。

【0032】

さらに、本発明の癒着防止材料は、例えば、エタノール滅菌、 γ 線滅菌、電子

線滅菌、エチレンオキサイドガス滅菌などの滅菌処理が可能であり、それらの処理を施すことによって安全性を高めることができる。

【0033】

【発明の効果】

本発明の癒着防止材は手術後の癒着を防止するためのハニカム構造を有する生分解性フィルムであり、取扱性に優れ、所望の期間にわたり安定して良好な癒着防止効果を発揮する。

【0034】

【実施例】

以下、実施例により本発明の実施の形態を説明するが、これらは本発明の発明を制限するものではない。

【0035】

〔実施例1〕

ポリ乳酸(分子量100000)のクロロホルム溶液(5 g/L)に両親媒性ポリマーとして化合物式1に示すポリアクリルアミド共重合体(重量平均分子量: 85,000)を10:1の割合で混合し、ガラス基板上にキャストし室温、湿度70%の条件下に静置し、溶媒を徐々に飛ばすことでハニカム構造体を調製した。こうして得られた構造体のハニカム構造の空隙内径の大きさは5 μ mで、膜厚は13 μ mであった。光学顕微鏡写真を図1に示す。

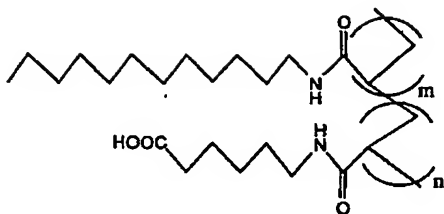
【0036】

〔実施例2〕

ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体(共重合体比75:25, 分子量100000)のクロロホルム溶液(5 g/L)に両親媒性ポリマーとしてポリアクリルアミド共重合体を10:1の割合で混合し、ガラス基板上にキャストし室温、湿度70%の条件下に静置し、溶媒を徐々に飛ばすことでハニカム構造体を調製した。こうして得られた構造体のハニカム構造の空隙内径の大きさは5 μ mで、膜厚は13 μ mであった。

【0037】

【化1】



(m, nは繰り返し単位を表し、 $m:n=1:4$ である。)

【0038】

[比較例1]

ポリ乳酸(分子量100000)のクロロホルム溶液(100 g/L)をガラス基板上にキャストし室温条件下に静置し、自然乾燥にて溶媒を除去することで、キャストフィルムを作成した。

【0039】

[比較例2]

ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体(共重合体比75:25、分子量100000)のクロロホルム溶液(100 g/L)をガラス基板上にキャストし室温条件下に静置し、自然乾燥にて溶媒を除去することで、キャストフィルムを作成した。

【0040】

[実施例3] 癒着防止効果の検討

雄SPFヘアレスラット(平均体重250 g)に腹腔内注射により麻酔をかけた後、腹部を切開し、胃を露出した後に、胃底部壁面外皮に8mm程度の傷を付け、実施例1、2および比較例1、2で得られたそれぞれの癒着防止用材料(3cm四方)を、ラット1匹当たり1枚ずつ貼付した。癒着防止材貼付後、1週間目に剖検して、癒着状態を肉眼で観察した結果、各ラットの癒着状態は下記の表1に示すと通りの結果であった。

【0041】

実施例1、2のハニカム構造体フィルムでは水に浸した状態ではゲル化、溶解することなく、フィルムの柔軟性から患部への貼付も容易であり、取扱性は良好であった。顕著な炎症反応等を示さず、本発明により得られる癒着防止材の生体

適合性が良好であることが分かった。比較例 1、2 のキャストフィルムは柔軟性
にかけ、一度しわが生じると元に戻らず、患部への貼付が困難であったため、操
作性が良好とは言えなかった。

【0042】

【表 1】

	癒着防止材の内容	癒着状態
実施例 1	PLA/ポリアクリルアミド共重合体からなる ハニカム構造体フィルム	癒着は生じていない
実施例 2	PLGA/ポリアクリルアミド共重合体からな るハニカム構造体フィルム	癒着は生じていない
比較例 1	PLA キャストフィルム	腹膜、肝臓、胃に渡って癒 着を生じていた。
比較例 2	PLGA キャストフィルム	腹膜、肝臓、胃に渡って癒 着を生じていた。

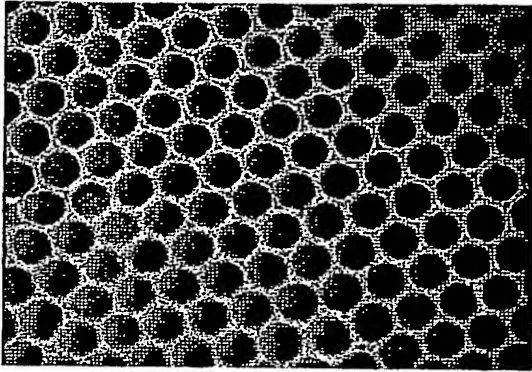
【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の癒着防止材の光学顕微鏡写真。

【書類名】 図面

【図 1】



10 μ m

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 適度な生分解性を有し、取扱性に優れ、所望の期間にわたり安定して良好な癒着防止効果を発揮する癒着防止材を提供すること。

【解決手段】 ハニカム構造体を有する生分解性ポリマーフィルムからなる癒着防止材とその製造方法を提供する。

【選択図】 図 1

【書類名】 出願人名義変更届
【整理番号】 106186C
【提出日】 平成15年 7月14日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-106186
【承継人】
 【識別番号】 000003001
 【氏名又は名称】 帝人株式会社
【承継人代理人】
 【識別番号】 100099678
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 三原 秀子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 206048
 【納付金額】 4,200円
【提出物件の目録】
 【包括委任状番号】 0203001

特願 2003-106186

出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名

帝人株式会社

特願 2003-106186

出願人履歴情報

識別番号

[503135487]

1. 変更年月日

2003年 4月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

北海道札幌市北区北12条西6丁目 北海道大学 電子科学研
究所 ナノテクノロジー研究センター内

氏 名

下村 政嗣